

Voraussichtliche Klasse(n): CC7D/A61K

Patentgesuch Nr. 2 899/84-0

Patent-  
bewerber: Byk-Gulden Lomberg  
Chemische Fabrik GmbH  
Byk-Gulden-Strasse 2  
Konstanz  
Bundesrepublik Deutschland

Titel: Dialkoxypyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre  
Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel.

Datum der  
Anmeldung: 16.06.84

Priorität: -

Vertreter: Rimeda AG, St. Gallen,  
Zustella-Cresse  
8280 Kreuzlingen  
Postfach 580

Referenz: 207 CH

Unveränderliches Exemplar  
Exemplaire invariable  
Esemplare immutabile

2009/04

P A T E N T A N M E L D U N G

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik  
Gesellschaft mit beschränkter Haftung  
Byk-Gulden-Straße 2, D-7750 Konstanz,  
Bundesrepublik Deutschland

Dialkoxypyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung,  
ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel

Dialkoxypyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Dialkoxypyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte und zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

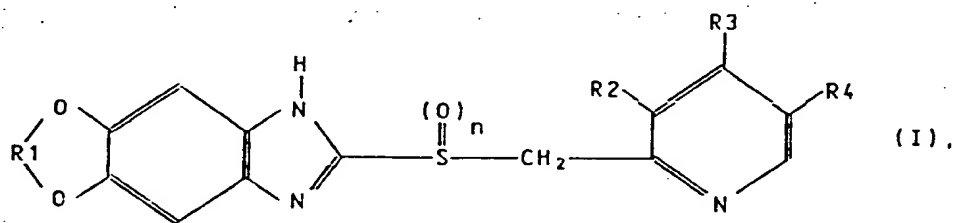
Stand der Technik

In der britischen Patentanmeldung GB 2 082 580 werden tricyclische Imidazolderivate beschrieben, die die Magensäuresekretion hemmen und die Entstehung von Ulcera verhindern sollen.

Es wurde nun Überraschenderweise gefunden, daß die unten näher beschriebenen Dialkoxypyridine interessante und unerwartete Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich in vorteilhafter Weise von den bekannten Verbindungen unterscheiden.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind neue Dialkoxypyridine der Formel I



worin

R1 einen gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituierten 1-2C-Alkylenrest oder einen Chlortrifluor-ethylenrest,

R3 einen 1-3C-Alkoxyrest,

einer der Reste R2 und R4 einen 1-3C-Alkoxyrest und der andere ein Wasserstoffatom oder einen 1-3C-Alkylrest und

n die Zahlen 0 oder 1 darstellt.

sowie die Salze dieser Verbindung.

Als gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituierte 1-2C-Alkylenreste seien beispielsweise der 1,1-Difluorethylenrest ( $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ ), der 1,1,2,2-Tetrafluorethylenrest ( $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ ) und insbesondere der Difluormethylenrest ( $-\text{CF}_2-$ ) und der 1,1,2-Trifluorethylenrest ( $-\text{CF}_2-\text{CHF}-$ ) als substituierte, und der Ethylenrest und der Methylenrest als unsubstituierte Reste genannt.

1-3C-Alkylreste sind der Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

1-3C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom die vorstehend genannten 1-3C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0 bedeutet (Sulfide), bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

Für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 1 bedeutet (Sulfoxide), kommen als Salze bevorzugt basische Salze in Betracht, insbesondere pharmakologisch verträgliche Salze mit in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Basen. Als Beispiele für basische Salze seien Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Aluminiumsalze erwähnt.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind Dialkoxypyridine

der allgemeinen Formel I, worin R1 einen 1-2C-Alkylenrest darstellt und R2, R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche der Formel I, worin R1 einen Methylen- oder Ethylenrest darstellt, R2 Wasserstoff oder Methyl, R3 Methoxy, R4 Methoxy und n 0 oder 1 darstellen, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind Dialkoxypyridine der allgemeinen Formel I, worin R1 einen ganz oder teilweise durch Fluor substituierten 1-2C-Alkylenrest darstellt und R2, R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung b sind solche der Formel I, worin R1 einen Difluormethylenrest oder einen 1,1,2-Trifluorethylenrest darstellt, R2 Wasserstoff oder Methyl, R3 Methoxy, R4 Methoxy und n 0 oder 1 darstellen, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung c) der Erfindung sind Dialkoxypyridine der Formel I, worin R1 einen Chlortrifluorethylenrest darstellt und R2, R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche der Formel I, worin R1 einen Chlortrifluorethylenrest darstellt, R2 Wasserstoff oder Methyl, R3 Methoxy, R4 Methoxy und n 0 oder 1 darstellen, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

Als erfindungsgemäße Verbindungen seien beispielsweise genannt:

2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,

2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,

2,2-Difluor-6-[(3-methyl-4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,

2,2-Difluor-6-[(3-methyl-4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol.

6-[(4,5-Diethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-2,2-difluor-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.

6-[(4,5-Diethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-2,2-difluor-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2-[(4,5-Diethoxy-2-pyridyl)methylthio]-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2-[(4,5-Diethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2-[(4,5-Diethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2-[(4,5-Diethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6-Chlor-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)-

methysulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methysulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2,2-Difluor-6-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methysulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol.

2,2-Difluor-6-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol.

2,2-Difluor-6-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.

2,2-Difluor-6-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methysulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol.

6-[(3,4-Diethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-2,2-difluor-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.

6-[(3,4-Diethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methysulfinyl]-2,2-difluor-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methysulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2-[(3,4-Diethoxy-2-pyridyl)methylthio]-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2-[(3,4-Diethoxy-2-pyridyl)methysulfinyl]-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2-[(3,4-Diethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

2-[(3,4-Diethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methysulfinyl]-6,6,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

- 6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.
- 6-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
- 6-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
- 6-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
- 6-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
- 6-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
- 6-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
- 6-[(3,4-Dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
- 6-[(3,4-Dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-



[4,5-f]benzimidazol,

6,7-Dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,7-Dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,7-Dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,7-Dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,7-Dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,7-Dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

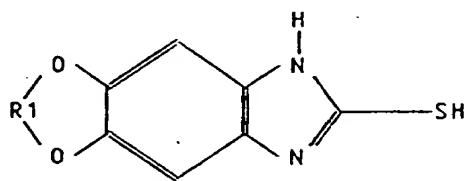
und die Salze dieser Verbindungen.

Bedingt durch die Tautomerie im Imidazolring des Tricyclus ist bei den Verbindungen, in denen R1 einen substituierten Ethylenrest darstellt, die 6-Position im {1,4}-Dioxino[2,3-f]benzimidazolteil mit der 7-Position identisch.

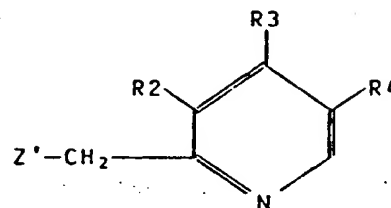
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Dialkoxypyridine der Formel I, worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und n die oben angegebene Bedeutung haben, und ihrer Salze.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Mercaptobenzimidazole der Formel II mit Picolinderivaten III,



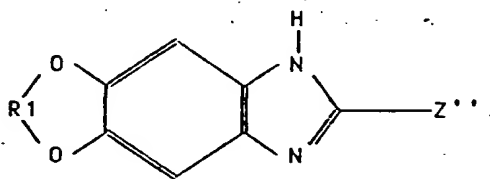
(II)



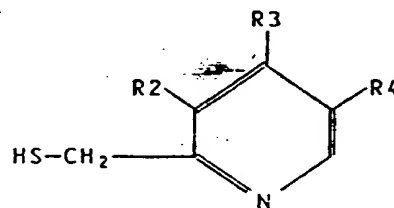
(III),

oder

b) Benzimidazole der Formel IV mit Mercaptopicolinen V,



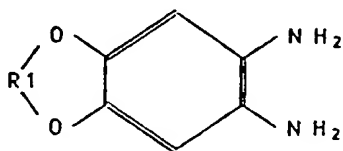
(IV)



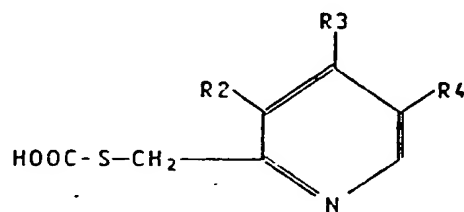
(V),

oder

c) o-Phenylendiamine der Formel VI mit Ameisensäurederivaten VII

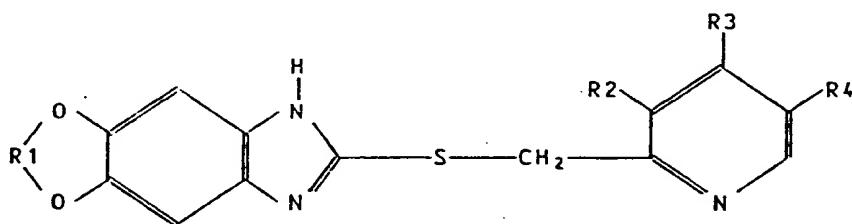


(VI)



(VII).

umsetzt und gegebenenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen 2-Benzimidazolyl-2-pyridylmethyl-sulfide der Formel VIII

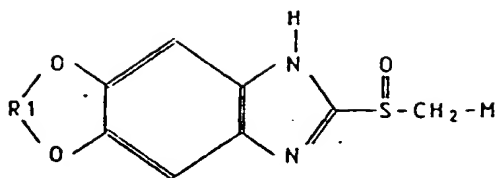


(VIII).

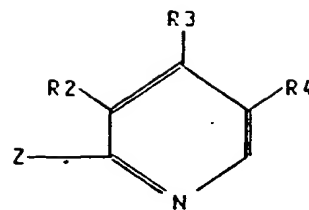
oxidiert und/oder in die Salze überführt,

oder daß man

d) Benzimidazole der Formel IX mit Pyridinderivaten X



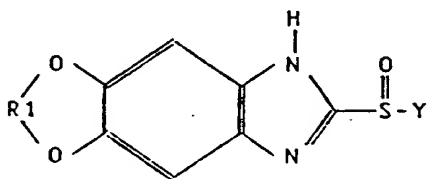
(IX)



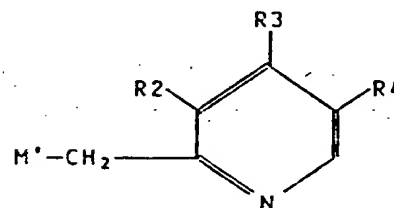
(X).

oder

e) Sulfinylderivate der Formel XI mit 2-Picolinderivaten XII



(XI)



(XII).

umsetzt und gegebenenfalls anschließend in die Salze überführt, wobei Y, Z, Z' und Z'' geeignete Abgangsgruppen darstellen, M für ein Alkalimetallatom (Li, Na oder K) steht, M' für das Äquivalent eines Metallatoms steht und R1, R2, R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Bei den vorstehend aufgeführten Umsetzungen können die Verbindungen II-XII als solche oder gegebenenfalls in Form ihrer Salze eingesetzt werden.

Die Herstellungsverfahren a), b) und c) führen zu den erfindungsgemäßen Sulfiden, die Oxidation der Verbindungen VIII und die Verfahren d) und e) liefern die erfindungsgemäßen Sulfoxide.

Welche Abgangsgruppen Y, Z, Z' bzw. Z'' geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Eine geeignete Abgangsgruppe Y ist beispielsweise eine Gruppe, die zusammen mit der Sulfinylgruppe, an die sie gebunden ist, ein reaktives Sulfinsäurederivat bildet. Als geeignete

Abgangsgruppe Y seien beispielsweise Alkoxy-, Dialkylamino- oder Alkylmercaptogruppen genannt. Als geeignete Abgangsgruppen Z, Z' bzw. Z'' seien beispielsweise Halogenatome, insbesondere Chloratome, oder durch Veresterung (z.B. mit p-Toluolsulfonsäure) aktivierte Hydroxylgruppen genannt. Das Äquivalent eines Metallatoms M' ist beispielsweise ein Alkalimetall (Li, Na oder K), oder ein Erdalkalimetallatom (z.B. Mg), das durch ein Halogenatom (z.B. Br, Grignard-Reagenz) substituiert ist, oder irgendein anderes, gegebenenfalls substituiertes Metallatom, von dem bekannt ist, daß es bei Substitutionsreaktionen metallorganischer Verbindungen wie die obenerwähnten Metalle reagiert.

Die Umsetzung von II mit III erfolgt in an sich bekannter Weise in geeigneten, vorzugsweise polaren protischen oder aprotischen Lösungsmitteln (wie Methanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Dimethylformamid oder Acetonitril) unter Zusatz oder unter Ausschluß von Wasser. Sie wird beispielsweise in Gegenwart eines Protonenakzeptors durchgeführt. Als solche eignen sich Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, oder tertiäre Amine, wie Pyridin, Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin. Alternativ kann die Umsetzung auch ohne Protonenakzeptor durchgeführt werden, wobei - je nach Art der Ausgangsverbindungen - gegebenenfalls zunächst die Säureadditionssalze in besonders reiner Form abgetrennt werden können. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0° und 150°C liegen, wobei in Gegenwart von Protonenakzeptoren Temperaturen zwischen 20° und 80°C und ohne Protonenakzeptoren zwischen 60° und 120°C - insbesondere die Siedetemperatur der verwendeten Lösungsmittel bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 0,5 und 24 Stunden.

Bei der Umsetzung von IV mit V, die in an sich bekannter Weise erfolgt, kommen ähnliche Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung von II mit III zur Anwendung.

Die Reaktion von VI mit VII wird bevorzugt in polaren, gegebenenfalls wasserhaltigen Lösungsmitteln in Gegenwart einer starken Säure, z.B. Salzsäure, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die Oxidation der Sulfide VIII erfolgt in an sich bekannter Weise und unter den Bedingungen, wie sie dem Fachmann für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden geläufig sind {siehe hierzu z.B. J. Drabowicz und M. Mikołajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89(1982) oder E. Block in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E. Part 1, S. 539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980}. Als Oxidationsmittel kommen alle für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage, z.B. Hypohalogenite, insbesondere Peroxysäuren, wie z.B. Peroxyessigsäure, Trifluorperoxyessigsäure, 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure, Peroxymaleinsäure oder bevorzugt m-Chlorperoxybenzoesäure.

Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Reaktivität des Oxidationsmittels und Verdünnungsgrad) zwischen  $-70^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt jedoch zwischen  $-50^{\circ}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$ . Die Oxidation wird zweckmäßigerweise in inerten Lösungsmitteln, z. B. aromatischen oder chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Dichlormethan oder Chloroform, oder in Estern, wie Essigsäureethylester oder Essigsäureisopropylester, oder in Ethern, wie Dioxan, mit Zusatz von Wasser oder ohne Wasser durchgeführt.

Die Umsetzung von IX mit X erfolgt bevorzugt in inerten Lösungsmitteln, wie sie auch für die Reaktion von Enolationen mit Alkylierungsmitteln üblicherweise verwendet werden. Beispielsweise seien aromatische Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol genannt. Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Art des Alkalimetallatoms M und der Abgangsgruppe Z) in der Regel zwischen  $0^{\circ}$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , wobei die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels bevorzugt ist. Beispielsweise [wenn M Li(Lithium) und Z Cl(Chlor) darstellt und die Umsetzung in Benzol durchgeführt wird] ist die Siedetemperatur von Benzol ( $80^{\circ}\text{C}$ ) bevorzugt.

Die Verbindungen XI werden mit den Verbindungen XII in an sich bekannter Weise umgesetzt, wie sie dem Fachmann für die Reaktion metallorganischer Verbindungen geläufig ist.

Je nach Art der Ausgangsverbindungen, die gegebenenfalls auch in Form ihrer Salze eingesetzt werden können, und in Abhängigkeit von den Reak-

tionsbedingungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zunächst entweder als solche oder in Form ihrer Salze gewonnen.

Im übrigen erhält man die Salze durch Auflösen der freien Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), einem Ether (Diisopropylether), Keton (Aceton) oder Wasser, das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base - gegebenenfalls in der genau berechneten stöchiometrischen Menge - anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Erhaltene Salze können durch Alkalisieren bzw. Ansäuern, z.B. mit wäßrigem Natriumhydrogencarbonat bzw. mit verdünnter Salzsäure, in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in die Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich die Verbindungen reinigen, oder es lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die erfindungsgemäßen Sulfoxide sind optisch aktive Verbindungen. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die Enantiomeren als auch ihre Mischungen und Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden. Die Enantiomeren können aber auch durch asymmetrische Synthese, beispielsweise durch Reaktion optisch aktiver reiner Verbindungen XI oder diastereoisomer reiner Verbindungen XI mit Verbindungen XII hergestellt werden [siehe hierzu K.K. Andersen, Tetrahedron Lett., 93 (1962)].

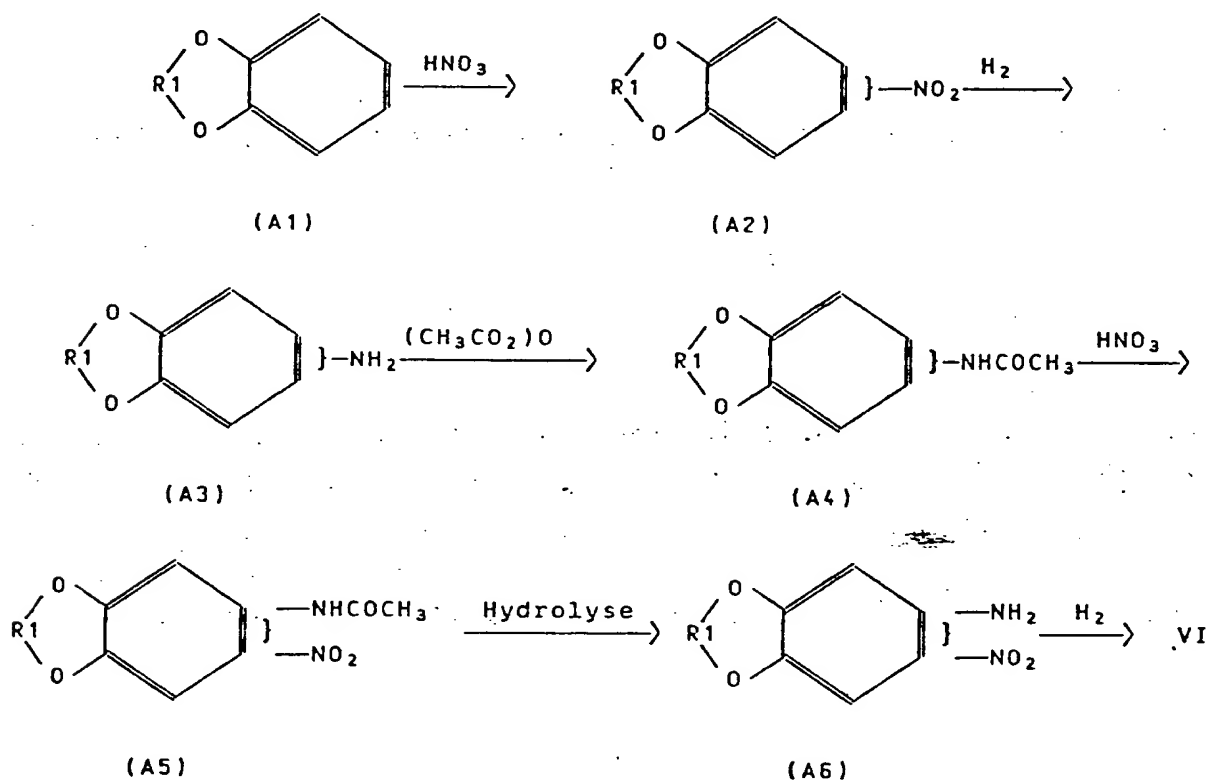
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden bevorzugt durch Umsetzung von II mit III und gegebenenfalls anschließende Oxidation des entstandenen Sulfids VIII synthetisiert.

Die Verbindungen der Formel II sind teils bekannt (DE-OS 31 32 613), oder sie können nach bekannten Vorschriften analog hergestellt werden. Verbin-

dungen II erhält man beispielsweise durch Umsetzen von Verbindungen VI mit Kohlendisulfid in Gegenwart von Alkalihydroxiden oder mit Alkali-O-ethyl-dithiocarbonaten.

Die Verbindungen VI können nach der im folgenden Reaktionsschema A angegebenen allgemeinen Herstellungsmethode synthetisiert werden:

Reaktionsschema A:



Die Ausgangsverbindungen A1 können nach bekannten Methoden oder analog zu diesen (z.B. DE-OS 28 48 531) hergestellt werden.



Die Verbindungen IV, IX und XI können beispielsweise aus den Verbindungen II in für den Fachmann bekannter Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen IX werden beispielsweise aus den Verbindungen II durch Methylierung, Oxydation und anschließende Deprotonierung - z.B. mit Alkalimetallhydriden oder -alkoholaten oder üblichen metallorganischen Verbindungen erhalten. Die Verbindungen X werden in Anlehnung an Z. Talik, Roczniki Chem. 35, 475 (1961) hergestellt.

Die Verbindungen III sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Sie können - je nach Substitutionsmuster - auf verschiedene Weise hergestellt werden:

1. Verbindungen III mit R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> = 1-3C-Alkoxy und R<sub>4</sub> = Wasserstoff oder 1-3C-Alkyl.

Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend von bekannten oder auf bekanntem Wege herstellbaren 3-Hydroxy- bzw. 3-Hydroxy-5-alkyl-pyridinen durch Benzylierung der Hydroxygruppe (z.B. mit Kaliumhydroxid und Benzylchlorid in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B. mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), Nitrierung in 4-Position (z.B. mit Nitriersäure), Austausch der Nitrogruppe gegen die 1-3C-Alkoxygruppe (z.B. durch Umsetzung mit Alkali-alkoxid), reduktive Debenzylierung und gleichzeitige N-Deoxygenierung (z.B. mit Wasserstoff an Palladium/Kohle in saurem Medium), Einführung der Hydroxymethylgruppe in o-Position zum Pyridinstickstoff (z.B. durch Umsetzung mit alkalischer Formalinlösung), Umwandlung der 3-Hydroxy- in eine 1-3C-Alkoxygruppe (z.B. durch Alkylierung mit 1-3C-Alkyliodid in basischem Medium) und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

2. Verbindungen III mit R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> = 1-3C-Alkoxy und R<sub>2</sub> = Wasserstoff.

Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend vom bekannten 5-Hydroxy-2-methylpyridin durch Alkylierung der Hydroxygruppe (z.B. mit 1-3C-Alkyliodid und Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B.

mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), Nitrierung in 4-Position (z.B. mit Nitriersäure), Austausch der Nitrogruppe gegen die 1-3C-Alkoxygruppe (z.B. durch Umsetzung mit Alkali-alkoxid), Umwandlung in das 2-Acetoxyethylpyridin (z.B. mit heißem Essigsäureanhydrid), Verseifung (z.B. mit verdünnter Natronlauge) zur 2-Hydroxyethylgruppe und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

3. Verbindungen III mit R3 und R4 = 1-3C-Alkoxy und R2 = 1-3C-Alkyl.

Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend von bekannten oder auf bekanntem Weg herstellbaren 2-Methyl-3-alkyl-4-alkoxyethylpyridinen (siehe z.B. EP-A 0 080 602) durch N-Oxidation (z.B. mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), gezielte Acetoxylierung und anschließende Verseifung in 5-Position (z.B. mit Essigsäureanhydrid und anschließend Natronlauge) Alkylierung der 5-Hydroxygruppe (z.B. mit 1-3C-Alkyljodid und Natronlauge in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B. mit m-Chlorperoxybenzoesäure), Umwandlung in das 2-Acetoxyethylpyridin (z.B. mit heißem Essigsäureanhydrid), Verseifung (z.B. mit verdünnter Natronlauge) zur 2-Hydroxyethylgruppe und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

Welche Reaktionsbedingungen (Temperaturen, Reaktionszeiten, Lösungsmittel etc.) bei den oben skizzierten Synthesewegen für die Herstellung der Verbindungen III im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Die genaue Herstellung einzelner Vertreter der Verbindungen III ist in den Beispielen angegeben. Die Herstellung weiterer Vertreter erfolgt in analoger Weise.

Die Verbindungen V, VII und XII werden beispielsweise ausgehend von den Verbindungen III auf für den Fachmann bekannten Wegen hergestellt. Die Herstellung der Verbindungen X erfolgt in Anlehnung an Z. Talik, Roczniki Chem. 35, 475(1961).

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der Formel I sowie Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der

Erfindung. In den Beispielen bedeutet F. Schmelzpunkt, Zers. steht für Zersetzung.

B e i s p i e l e

1. 2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol

Zu einer Lösung von 0,92g 2,2-Difluor-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol-6-thiol in 10 ml Ethanol und 10 ml 1n Natronlauge werden 0,96 g 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridiniumchlorid zugegeben. Man rührt die gelbe Reaktionsmischung 1 Stunde bei 20°C, setzt nochmals 10 ml Wasser zu, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt, rührt weitere 5 Stunden, filtriert, wäscht mit 1n Natronlauge und Wasser nach und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Das amorphe Pulver wird aus Methylenchlorid/Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 1,5 g (93 % d.Th.) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom F. 160-61°C.

Analog erhält man

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol und

6,7-Dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol

durch Umsetzung von

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol,

5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol-6-thiol bzw.

6,7-Dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol

mit

2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridiniumchlorid.

2. 2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol

Zu einer auf -40°C gekühlten Suspension von 0,80 g 2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol in 10 ml Methylenchlorid tropft man innerhalb von 10 Minuten 21 ml einer 0,1n Lösung von m-Chlorperoxibenzoesäure in Methylenchlorid zu. Man rührt weitere 20 Minuten und läßt die Temperatur dabei auf -20°C ansteigen, setzt 0,5 ml Triethylamin zu und gießt das Reaktionsgemisch in 40 ml einer jeweils 5 %-igen Natriumthiosulfat- und 5 %-igen Natriumcarbonatlösung ein. Nach Phasentrennung wird die Wasserphase noch zweimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit jeweils 5 ml Natriumthiosulfat- und Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 0,62 g (75 % d.Th.) der Titelverbindung; Zers. 189-90°C.

Analog erhält man

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol und

6,7-Dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol

durch Oxidation der unter Beispiel 1 genannten weiteren Sulfide mit m-Chlorperoxibenzoesäure.

3. 2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol

Zu einer auf 50°C erwärmten Lösung von 0,69 g 2,2-Difluor-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol-6-thiol und 0,67 g 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-pyridiniumchlorid in 9 ml Ethanol und 4 ml Wasser tropft man innerhalb einer Minute 6,3 ml 1n Natronlauge zu. Beim Abkühlen der kla-

ren Reaktionsmischung auf 20°C fällt nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag aus. Man rührt 5 Stunden bei 20°C nach, saugt über eine Nutsche ab, wäscht mit 1n Natronlauge und Wasser nach und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Der beige Feststoff wird in 10 ml Methylenchlorid gelöst, von unlöslichen Bestandteilen filtriert, das Filtrat eingeeengt und durch Zugabe von Diisopropylether und nach Abkühlung zur Kristallisation gebracht. Man erhält 1,02 g (90 % d.Th.) der Titelverbindung vom F. 189-91°C.

Analog erhält man

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol und

6,7-Dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol

durch Umsetzung von

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol,

5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol-6-thiol bzw.

6,7-Dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol

mit

2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-pyridiniumchlorid.

4. 2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol

0,76 g 2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol werden in 10 ml Dioxan und 2 ml 1n Natronlauge gelöst. Unter Eiskühlung tropft man zuerst eine äquimolare Menge einer titrierten wäßrigen Natriumhypochloritlösung, die mit 1 Mol pro Liter Natronlauge versetzt ist, zu, und setzt nach einer Stunde nochmals 1 Äquivalent und nach 3 Stunden die halbe äquimolare Menge Natriumhypochlorit zur Erreichung einer vollständigen Umsetzung zu. Nach 4 Stunden Reaktionszeit werden

5 ml 5 %-ige Natriumthiosulfatlösung und weitere 25 ml Dioxan zugeben, die obere Dioxanphase abtrennt, einmal mit 5 ml Natriumthiosulfatlösung gewaschen und am Rotationsverdampfer eingengt. Der ölige Rückstand wird in 20 ml Wasser und 10 ml Essigsäureethylester gelöst und mit ca. 100 ml einer Pufferlösung vom pH 6,8 auf pH 7 gestellt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Nutsche abgesaugt, mit Wasser gewaschen, bei 0°C mit Aceton ausgerührt und getrocknet. Man erhält 0,7 g (87 % d.Th.) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle; Zers. bei 211-213°C.

Analog erhält man

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol.

6-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]-benzimidazol und

6,7-Dihydro-2-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol

durch Oxidation der unter Beispiel 3 genannten weiteren Sulfide mit Natriumhypochloritlösung.

5. 2,2-Difluor-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol-6-thiol

a) Man hydriert 30 g 4-Amino-2,2-difluor-5-nitro-1,3-benzodioxol in 300 ml Methanol an 0,5 g 10%iger Palladiumkohle in einer Umlaufhydrierungsappatur bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur, versetzt mit 2,5 Äquivalenten methanolischer Chlorwasserstofflösung, filtriert, engt die Lösung im Vakuum ein, versetzt mit Isopropanol und Ether und erhält 35 g (97 %) 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol-4,5-diamin-dihydrochlorid vom Schmp. 232-233°C (Zersetzung).

b) Man versetzt 30 g voranstehender Verbindung in 300 ml Ethanol mit 24 g Kalium-O-ethyldithiocarbonat (umkristallisiert aus Isopropanol) und 9,2 g Natriumhydroxid in 55 ml Wasser und erhitzt 15 h unter Rückfluß zum Sieden. Man gießt auf 1,5 l Wasser, stellt mit Natronlauge auf pH 14, klärt mit Aktivkohle, fällt mit konzentrierter Salzsäure in der

Wärme und saugt den Niederschlag in der Kälte ab. Man erhält 24 g (91 %) der Titelverbindung vom Schmp. 365-370°C (Zersetzung).

6. 6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol

- a) Zu 50 g 2,2,3-Trifluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin wird bei 5°C in 1 h eine Mischung von 39,5 ml 69%iger Salpetersäure und 46 ml 97%iger Schwefelsäure getropft. Man rührt 1 h bei 10°C, 1 h bei 20°C und 5 Min. bei 40°C und gießt auf 200 g Eis, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat und destilliert im Vakuum. Man erhält 58 g (94 %) einer Mischung von 2,2,3-Trifluor-2,3-dihydro-6-nitro-(und 7-nitro)-1,4-benzodioxin vom Sdp. 68,5°C (0,15 mbar) und  $n_D^{20}$  1,5080. Ein Gaschromatogramm mit einer 10 m Fused Silica Säule (Fa. Chrompack) zeigt zwei Peaks im Verhältnis 2:3.
- 15 b) Man hydriert 35 g des Isomerengemisches in 400 ml Ethanol an 3 g 10 %-iger Palladiumkohle bei Atmosphärendruck und 20-30°C in einer Umlaufhydrierungsapparatur, filtriert und engt im Vakuum ein. Man erhält 30,5 g (100 %) einer flüssigen Mischung von 6-Amino-(und 7-Amino)-2,2,3-trifluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin.
- 20 c) Zu 28 g der voranstehenden Isomerenmischung tropft man bei 20-30°C eine Mischung aus 15,3 g Essigsäureanhydrid und 15 ml Eisessig, rührt 30 Min. bei 30°C, setzt 1 ml Wasser zu, rührt 30 Min. bei 30°C und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Durch Umkristallisation aus Toluol erhält man 19 g einer Fraktion des Gemisches der isomeren Acetaminoderivate vom Schmp. 128-133°C.
- 25 30 d) Zu 17 g des Isomerengemisches der Acetaminoderivate, suspendiert in 200 ml Dichlormethan, tropft man bei -6°C bis -8°C 14 ml 100%ige Salpetersäure, gelöst in 60 ml Dichlormethan, rührt 2 h bei 0°C und dann 35 Über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt auf 110 g Eis, trennt die organische Phase ab, wäscht mit Wasser und engt im Vakuum ein. Der Rückstand (19,8 g) wird aus 20 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 15,5 g einer Mischung von 6-Acetamino-2,2,3-trifluor-2,3-dihydro-7-nitro-1,4-benzodioxin und 7-Acetamino-2,2,3-trifluor-2,3-dihydro-6-



nitro-1,4-benzodioxin.

5 e) Man suspendiert 14,5 g des voranstehenden Produktgemisches in 80 ml Methanol und tropft unter Erwärmung auf 30°C 30 ml 5m Natronlauge zu. Man rührt noch 0,5 h bei Raumtemperatur, gießt auf 200 g Eis und erhält 11,7 g einer Mischung von 6-Amino-2,2,3-trifluor-2,3-dihydro-7-nitro-1,4-benzodioxin und 7-Amino-2,2,3-trifluor-2,3-dihydro-6-nitro-1,4-benzodioxin. Eine Probe wird an einer Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (4:1) in zwei reine Isomeren mit den Schmelzpunkten 10 110,5-111,5°C und 120-121°C getrennt, deren NMR-Spektren an einem 60 MHz-Gerät in Deuteriochloroform praktisch identisch sind.

15

f) 10,9 g des voranstehenden Isomerengemisches werden in 300 ml Methanol bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck an 1 g 10%iger Palladiumkohle in 2,5 h hydriert. Man setzt 30 ml 4 m Chlorwasserstoff in Methanol zu, filtriert, engt im Vakuum ein und verrührt mit 100 ml Ether. Man erhält 12,6 g (98 %) 2,2,3-Trifluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-20 6,7-diamin-dihydrochlorid (Schmp. >250°C).

g) 12 g voranstehender Verbindung und 8,5 g Kalium-O-ethylthiocarbonat (umkristallisiert aus Isopropanol) werden in 120 ml Ethanol mit 20,5 ml 4 m wäßriger Kaliumhydroxidlösung versetzt und 17 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man gießt auf 300 g Eis, stellt mit Kaliumhydroxidlösung auf pH 12-13, klärt mit Aktivkohle und fällt mit konzentrierter Salzsäure. Nach erneuter Fällung mit Säure aus alkalischer wäßrig-alkoholischer Lösung erhält man 10 g (93 %) der Titelverbindung vom Schmp. 309-310°C (Zersetzung).

30

7. 6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol

a) Zu 18 g 2-Chlor-2,3,3-trifluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin tropft man bei 5°C eine Mischung von 18,3 ml 65%iger Salpetersäure und 15,4 ml 35 97%ige Schwefelsäure, rührt 2 h bei 5-10°C und gießt auf Eis. Man extrahiert mit Methylenchlorid und erhält 21,3 g einer Mischung von 2-Chlor-2,3,3-trifluor-2,3-dihydro-6-nitro-(und 7-nitro)-1,4-benzodioxin als Öl.

b) Analog Beispiel 6b) erhält man daraus in 95% Ausbeute eine ölige Mischung von 2-Chlor-2,3,3-trifluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-(und 7-)amin, welche entsprechend Beispiel 6c) zu einer Mischung der entsprechenden Acetaminoderivate quantitativ umgesetzt wird.

c) 19 g der voranstehenden Mischung wird in 190 ml Dichlormethan mit 16 ml 100%iger Salpetersäure gerührt und das Reaktionsprodukt durch Chromatographie an Kieselgel mittels Cyclohexan/Essigsäureethylester (4:1) gereinigt. Man erhält 15 g einer Mischung von 6-Acetamino-2-chlor-2,3,3-trifluor-6,7-dihydro-7-nitro-1,4-benzodioxin und 7-Acetamino-2-chlor-2,3,3-trifluor-6,7-dihydro-6-nitro-1,4-benzodioxin als hellgelbes Öl.

d) Zu 14,5 g der voranstehenden Mischung in 100 ml Methanol tropft man bei 5°C 10,2 ml einer 30%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol, rührt 1,5 h ohne Kühlung, gießt auf Eis, neutralisiert mit verdünnter Salzsäure, extrahiert mit Dichlormethan und engt im Vakuum ein. Man erhält 12,7 g einer Mischung von 6-Amino-2-chlor-2,3,3-trifluor-2,3-dihydro-7-nitro-1,4-benzodioxin und 7-Amino-2-chlor-2,3,3-trifluor-2,3-dihydro-6-nitro-1,4-benzodioxin als orangefarbenes Öl.

e) 12,4 g der voranstehenden Mischung werden analog Beispiel 6f) hydriert. Man erhält 12,6 g (99%) 2-Chlor-2,3,3-trifluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6,7-diamin-dihydrochlorid.

f) 12,4 g der voranstehenden Verbindung werden analog Beispiel 6g) mit 9,1 g Kalium-O-ethyldithiocarbonat und Kaliumhydroxidlösung in Ethanol umgesetzt. Man erhält 9,6 g (74%) der Titelverbindung vom Schmp. 288-290°C (Zersetzung).

8. 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-pyridinium-chlorid

## a) 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-pyridinium-chlorid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 5 g 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-pyridin in 40 ml Methylenchlorid tropft man innerhalb einer Stunde 3 ml Thionylchlorid, gelöst in 10 ml Methylenchlorid zu, rührt anschließend 4 Stunden bei 20°C, wobei sich die Reaktionsmischung rot färbt, setzt 5 ml Toluol zu und engt am Rotationsverdampfer vollständig ein (30°C / 5 mbar). Der ölige Rückstand wird in 50 ml warmem Isopropanol gelöst, mit wenig Tonsil geklärt, filtriert und erneut eingeeengt. Man nimmt in 10 ml Toluol auf und bringt die Lösung mit Petrol-ether zur Kristallisation. Nach Abkühlung im Eisbad wird abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,6 g (70 % d.Th.) der Titelverbindung 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-pyridinium-chlorid als farblosen Feststoff; Zers. bei 160-61°C.

## b) 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-pyridin

19 g 4,5-Dimethoxy-2-methylpyridin-1-oxid werden innerhalb von 30 Minuten in der Weise zu 60 ml auf 80°C erwärmten Essigsäureanhydrid zudosiert, daß die Temperatur nicht über 100°C steigt. Nach weiteren 45 Minuten bei 85°C wird überschüssiges Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert und der ölige dunkle Rückstand, der im wesentlichen aus dem Zwischenprodukt 2-Acetoxymethyl-4,5-dimethoxypyridin besteht, mit 80 ml 2n Natronlauge 1 Stunde lang bei 80°C gerührt. Nach Verdünnen mit 80 ml Wasser und Abkühlung wird achtmal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 1n Natronlauge gewaschen, getrocknet, eingeeengt und der kristalline, bräunliche Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 14 g (74 % d.Th.) 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-pyridin vom F. 122-24°C.

## c) 4,5-Dimethoxy-2-methylpyridin-1-oxid

Zu einer Suspension von 16,9 g 5-Methoxy-2-methyl-4-nitropyridin-1-oxid in 170 ml trockenem Methanol werden 20 ml einer 30 %-igen Natriummethylatlösung zugetropft, 15 Stunden bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 50°C gerührt. Man stellt durch vorsichtige Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure unter Eiskühlung auf pH 7, engt ein, rührt den Rück-

stand mit 200 ml Methylenchlorid aus, filtriert von unlöslichen Bestandteilen, versetzt mit 10 ml Toluol und engt erneut zur Trockne ein. Man erhält 15,2 g (98 % d.Th.) 4,5-Dimethoxy-2-methylpyridin-1-oxid als farbloses Kristallinat vom F. 118-121°C.

d) 5-Methoxy-2-methyl-4-nitropyridin-1-oxid

Zu 35 ml auf 60°C erwärmte 65 %-ige Salpetersäure werden 21,2 g 5-Methoxy-2-methylpyridin-1-oxid in der Weise zudosiert, daß die Temperatur der Reaktionsmischung 80°C nicht übersteigt. Man rührt 1 Stunde bei 80°C, setzt zur vollständigen Umsetzung noch 13 ml 100 %-ige Salpetersäure zu und rührt weitere 2 Stunden bei 60-70°C. Zur Aufarbeitung gießt man auf 300 g Eis. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wird über ein Nutsche filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der trockene Feststoff wird mit 200ml Methylenchlorid ausgekocht, filtriert und getrocknet. Durch Konzentrierung des Filtrats wird weiteres DC-reines Produkt isoliert. Man erhält 22,3 g (87 % d.Th.) 5-Methoxy-2-methyl-4-nitropyridin-1-oxid vom F. 201-202°C; gelbe Kristalle.

e) 5-Methoxy-2-methylpyridin-1-oxid

Zu einer Lösung von 60,9 g 5-Methoxy-2-methylpyridin in 300 ml Eisessig werden bei 60°C 120 g 30 %-ige Wasserstoffperoxidlösung innerhalb von 1 Stunde zugetropft und 3 Stunden nachgerührt. Nach Zerstörung von überschüssigen Perverbindungen durch Zugabe von aktivem Mangandioxid wird filtriert, eingeengt, der Rückstand in 500 ml Essigsäureethylester heiß geklärt, erneut eingeengt und bei 0,3 mbar destilliert. Man erhält 54 g (77 % d.Th.) 5-Methoxy-2-methylpyridin-1-oxid als rasch erstarrendes Öl (Sdp. 130°C); F. 80-84°C.

f) 5-Methoxy-2-methylpyridin

Zu einer Lösung von 84 g Kaliumhydroxid in 400 ml Methanol und 500 ml Dimethylsulfoxid werden innerhalb einer Stunde 150 ml 3-Hydroxy-6-methylpyridin zudosiert. Nach Entfernung des Methanols am Rotationsverdampfer tropft man unter Eiskühlung 213 g Methyljodid, gelöst in 100 ml Dimethylsulfoxid zu, rührt 15 Stunden bei 20°C und unterwirft das Reaktionsgemisch einer Wasserdampfdestillation. Das Destillat wird am

Extraktor kontinuierlich mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt eingeengt. Man erhält 85 g (56 % d.Th.) 5-Methoxy-2-methylpyridin als farbloses Öl.

9. 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridinium-chlorid

a) 2-Chlormethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridinium-chlorid

Nach der in Beispiel 8a) beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2,7 g 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridin mit 4 g Thionylchlorid in 25 ml Methylenchlorid nach 1 Stunde Reaktionszeit und nach einer vereinfachten Aufarbeitungsmethode, nämlich durch Zusatz von 10 ml Toluol, abdestillieren des Methylenchlorids und überschüssigen Thionylchlorids, Absaugung des ausgefallenen Kristallisats und Trocknung 3,45 g (99 % d.Th) der Titelverbindung als farblose Kristalle; Zers. bei 125-26°C.

b) 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridin

4,5 g 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid werden in 20 ml Essigsäureanhydrid 30 Minuten auf 110°C erwärmt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Der ölige Rückstand, der aus dem Zwischenprodukt 2-Acetoxymethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridin besteht, wird in 30 ml 3n Natronlauge 2 Stunden bei 80°C gerührt, nach Abkühlung fünfmal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 2n Natronlauge gewaschen, getrocknet, eingeengt, der Rückstand mit Petrolether verrührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 4,0 g (89 % d.Th.) 2-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-3-methylpyridin vom F. 91-92°C.

c) 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid

6,3 g 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin werden in 120 ml Methylenchlorid gelöst, sukzessive 20 g m-Chlorperoxibenzoesäure zugegeben, erst 2 Stunden bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 40°C gerührt. Nach Zusatz von 20 ml 5n Natronlauge wird dreimal mit einem Gemisch aus einer 5 %-igen Natriumthiosulfat- und 5 %-igen Natriumcarbonatlösung gewaschen, die Wasserphasen zweimal mit Methylen-

chlorid rückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 4,6 g (66 % d.Th.) 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid. Der Rf-Wert in Methylenchlorid/Methanol 19:1 beträgt 0,25.

d) 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin

Nach der in Beispiel 8f) beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 9,18 g 5-Hydroxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin in 50 ml Dimethylsulfoxid zuerst mit 3,6 g Natriumhydroxid, anschließend mit 8,95 g Methyljodid 7,4 g (74 % d.Th.) 4,5-Dimethoxy-2,3-dimethylpyridin als farbloses, allmählich kristallisierendes Öl, F. 36-38°C.

e) 5-Hydroxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin

1000 g 4-Methoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid werden bei 100°C unter Rühren innerhalb von 7 Stunden zu 3 l Essigsäureanhydrid zudosiert und weitere 3 Stunden bei 100°C nachgerührt. Man läßt abkühlen, engt bei 70°C/10 mbar vollständig ein und destilliert anschließend bei  $10^{-2}$  mbar. Die Fraktion mit einem Siedeintervall von 95-145°C (Gemisch aus dem Zwischenprodukt 5-Acetoxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin und 2-Acetoxy-methyl-4-methoxy-3-methylpyridin) wird abgenommen (952 g) und zu 3,5 l auf 50°C erwärmte 2n Natronlauge innerhalb von 30 Minuten zugegeben.

Man rührt bei 50°C bis zur Bildung einer klaren Lösung (ca. 3 Stunden), läßt abkühlen und extrahiert dreimal mit je 1 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 0,5 l 1n Natronlauge rückextrahiert und anschließend die vereinigten Wasserphasen mit halbkonzentrierter Salzsäure unter Rühren auf pH 7,5 gestellt. Man filtriert vom ausgefallenen Feststoff, wäscht nach und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält 5-Hydroxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin vom F. 274-76°C.

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Dialkoxypyridine der allgemeinen Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie hemmen deutlich die Magensäuresekretion von Warmblütern und weisen darüberhinaus eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Diese Magen- und Darmschutzwirkung wird bereits bei der Verabreichung von Dosen beobachtet, die unterhalb der säuresekreationshemmenden Dosen liegen. Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen, Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist ihre vergleichsweise große chemische Stabilität.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Dialkoxypyridine und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten des Magens und Darms und solcher Krankheiten, die auf einer überhöhten Magensäuresekretion beruhen, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und Prophylaxe der vor-

stehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Dialkoxypyridine der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmacks-korrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in



der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazpine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich tierexperimentell am Modell Shay-Ratte nachweisen. Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind wie folgt mit Nummern versehen worden:

Lfd. Nr.	Name der Verbindung
1	2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol
2	2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfiyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol

Der Einfluß der untersuchten Verbindungen auf die durch Pylorusligatur (4h; sog. Shay-Ratte) und orale Gabe von 100 mg/kg Acetylsalicylsäure ausgelöste Magenläsionsbildung sowie die Magensekretion (HCl) während 4 h bei der Ratte, ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Magenschutzwirkung und Magensekretionshemmung

Lfd. Nr.	n [Anzahl d.Tiere]	Magenschutzwirkung (Ratte) Hemmung d. Läsionsindexes,		Magensekretion (Ratte)	
		ED50+) [mg/kg, p.o.]	% Hemmung der HCl- Sekretion ++)	ED <sub>25</sub> +) [mg/kg, p.o.]	ED50+)
1	24	2,5	25	2,5	3,0
2	16	0,5	15	3,5	5,5

+) ED<sub>25</sub> bzw. ED<sub>50</sub> = Dosis, die den Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion (4h) des Rattenmagens bei der behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe um 25 bzw. 50 % mindert.

++) nach Gabe der antiulcerösen ED<sub>50</sub>

Die Prüfung der antiulcerogenen Wirkung erfolgte nach der Methode der sogenannten Shay-Ratte:

Die Ulcusprovokation erfolgt bei 24 Stunden nüchtern gehaltenen Ratten (weiblich, 180-200 g, 4 Tiere je Käfig auf hohem Gitterrost) durch Pylorusligatur (unter Diethylethernarkose) und orale Applikation von 100 mg/10 ml/kg Acetylsalicylsäure. Die zu prüfenden Substanzen werden oral (10 ml/kg) eine Stunde vor der Pylorusligatur verabreicht. Der Wundverschluß wird mittels Michelklammern vorgenommen. 4 Stunden danach erfolgt die Tötung der Tiere im Etherrausch durch Atlas-Dislokation und die Resektion des Magens. Der Magen wird längs eröffnet und auf einer Korkplatte fixiert, nachdem zuvor die Menge des sezernierten Magensaftes (Volumen) und später sein HCl-Gehalt (Titration mit Natronlauge) bestimmt wurde; mit einem Stereomikroskop werden bei 10-facher Vergrößerung Anzahl und Größe (=Durchmesser) vorhandener Ulcera ermittelt. Das Produkt aus Schweregrad (gemäß nachfolgender Punkteskala) und Anzahl der Ulcera dient als individueller Läsionsindex.

## Punkteskala:

keine Ulcera	0
Ulcerdurchmesser 0,1 - 1,4 mm	1
1,5 - 2,4 mm	2
2,5 - 3,4 mm	3
3,5 - 4,4 mm	4
4,5 - 5,4 mm	5
>5,5 mm	6

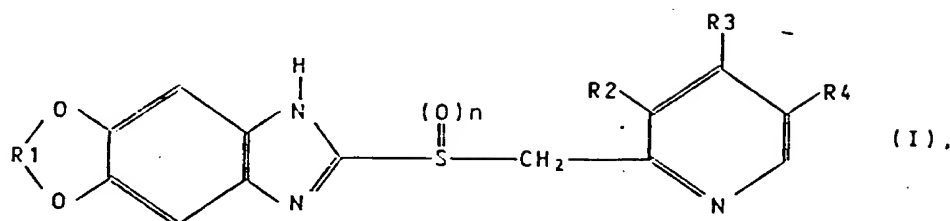
Als Maß für den antiulcerogenen Effekt dient die Minderung des mittleren Läsionsindex jeder behandelten Gruppe gegenüber dem der Kontrollgruppe (=100%). Die ED<sub>25</sub> bzw. ED<sub>50</sub> bezeichnen diejenigen Dosen, die den mittleren Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion gegenüber der Kontrolle um 25% bzw. 50% mindern.

Toxizität

Die LD<sub>50</sub> aller geprüften Verbindungen liegt oberhalb von 1000 mg/kg [p.o.] bei der Maus.

P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1. Dialkoxypyridine der Formel I



worin

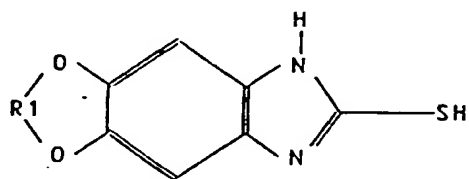
- R1            einen gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituierten 1-2C-Alkylenrest oder einen Chlortrifluorethylenrest,
- R3            einen 1-3C-Alkoxyrest,
- einer der Reste R2 und R4 einen 1-3C-Alkoxyrest und der andere ein Wasserstoffatom oder einen 1-3C-Alkylrest und
- n            die Zahlen 0 oder 1 darstellt,
- sowie die Salze dieser Verbindung.

2. Dialkoxypyridine der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R1 einen 1-2C-Alkylenrest darstellt und R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

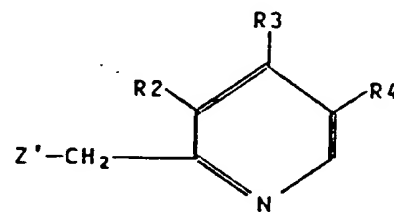
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1 einen Methylen- oder Ethylenrest darstellt und R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

4. Dialkoxypyridine der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R1 einen ganz oder teilweise durch Fluor substituierten 1-2C-Alkylenrest darstellt und R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1 einen Difluor-methylenrest oder einen 1,1,2-Trifluorethylenrest darstellt, und R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.
6. Dialkoxypyridine der Formel I nach Anspruch 1, worin R1 einen Chlor-trifluorethylrest darstellt und R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.
7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1 einen Chlortri-fluorethylenrest darstellt, und R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.
8. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin R2 Wasserstoff oder Methyl, R3 Methoxy und R4 Methoxy darstellen, und ihre Salze.
9. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin R2 Methoxy, R3 Methoxy und R4 Wasserstoff oder Methyl darstellen, und ihre Salze.
10. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin n die Zahl 0 darstellt, und ihre Säureadditionssalze.
11. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin n die Zahl 1 darstellt, und ihre Salze mit Basen.
12. Verfahren zur Herstellung der Dialkoxypyridine der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) Mercaptobenzimidazole der Formel II mit Picolinderivaten III,



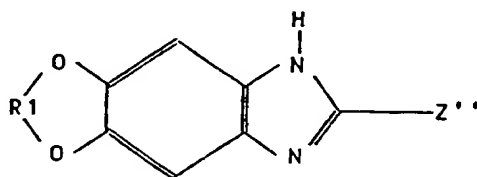
(II)



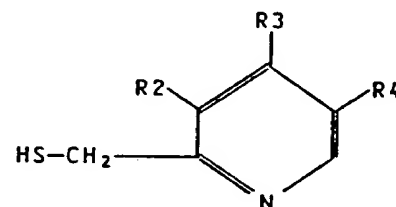
(III),

oder

b) Benzimidazole der Formel IV mit Mercaptopicolinen V,



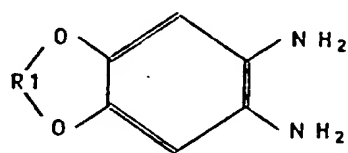
(IV)



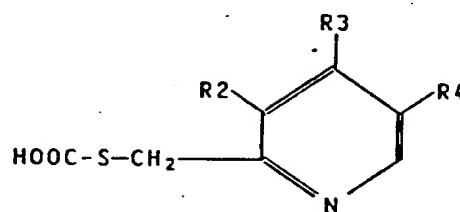
(V),

oder

c) o-Phenylendiamine der Formel VI mit Ameisensäurederivaten VII

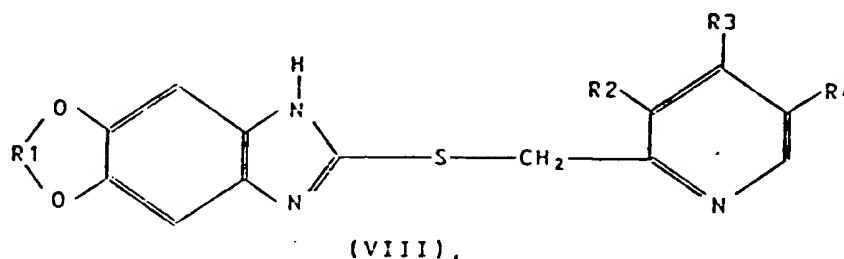


(VI)



(VII),

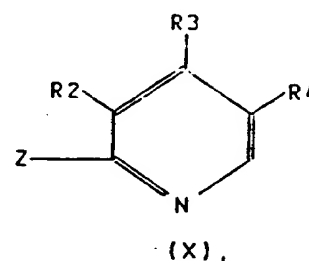
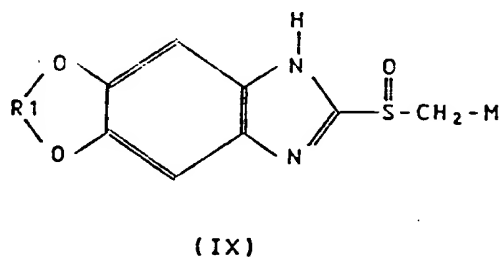
umsetzt und gegebenenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen 2-Benzimidazolyl-2-pyridylmethyl-sulfide der Formel VIII



oxidiert und/oder in die Salze überführt,

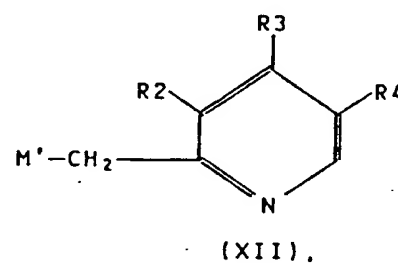
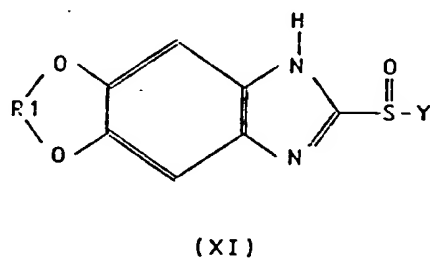
oder daß man

d) Benzimidazole der Formel IX mit Pyridinderivaten X



oder

e) Sulfinylderivate der Formel XI mit 2-Picolinderivaten XII



umsetzt und gegebenenfalls anschließend in die Salze überführt, wobei Y,



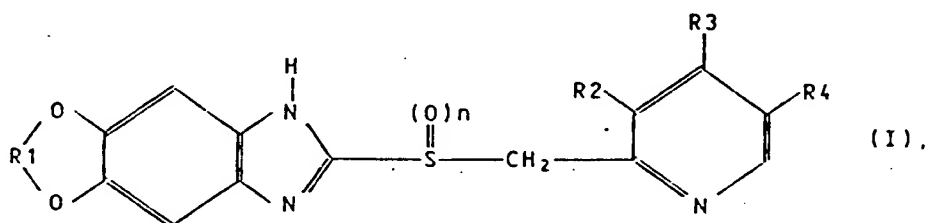
Z, Z' und Z'' geeignete Abgangsgruppen darstellen, M für ein Alkalimetallatom (Li, Na oder K) steht, M' für das Äquivalent eines Metallatoms steht und R1, R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

13. Dialkoxypyridine nach einem der Ansprüche 1 bis 11 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung beziehungsweise Prophylaxe von Krankheiten des Magens und/oder Darms und solcher Krankheiten, die auf einer erhöhten Magensäuresekretion beruhen.

14. Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Dialkoxypyridine nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

Z u s a m m e n f a s s u n g

## Dialkoxypyridine der Formel I



worin

R1 einen gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituierten 1-2C-Alkylenrest oder einen Chlortrifluorethylenrest,

R3 einen 1-3C-Alkoxyrest,

einer der Reste R2 und R4 einen 1-3C-Alkoxyrest und der andere ein Wasserstoffatom oder einen 1-3C-Alkylrest und

n die Zahlen 0 oder 1 darstellt,

sowie deren Salze sind neue Verbindungen mit ausgeprägter Magenschutzwirkung.